

- [9] Liang P, Wang Y. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology* 2007, 72( Suppl 1): 124-131.
- [10] Martin RC, Scoggins CR, Mcmasters KM. Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy [J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(6): 481-486.
- [11] 陈建勋, 孙昌勤. 小肝癌行手术切除与微波热凝固疗效比较 [J]. *四川医学* 2007(28): 1387-1388.
- [12] 林宙, 杨维竹, 江娜, 等. CT 引导下经皮微波凝固配合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌 100 例 [J]. *福建医药杂志* 2008, 30(3): 4-7.
- [13] 薛峰, 毛武德, 徐建, 等. 腹腔镜下微波消融治疗大肝癌的疗效分析 [J]. *中国微创外科杂志* 2008, 8(11): 983-984.
- [14] 秦军, 姚清深, 周林荣, 等. 磁共振导航经皮穿刺肝癌冷冻消融治疗 27 例 [J]. *中国微创外科杂志* 2009, 9(11): 996-998, 1001.
- [15] 李兴福, 张骅, 耿智隆. 小剂量瑞芬太尼复合丙泊酚在超声引导下经皮微波消融治疗肝癌中的应用 [J]. *临床军医杂志*, 2010, 38(2): 190, 194.
- [16] 李年丰, 张阳德, 李坚, 等. 超声引导下冷循环微波刀治疗肝癌 105 例 [J]. *广东医学* 2007, 28(11): 1819-1821.
- [17] 董宝玮, 梁萍, 于晓玲, 等. 超声引导下经皮微波消融治疗早期原发性肝癌的远期疗效 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(12): 797-800.
- [18] 李东方, 宋晓红, 梁晓玲, 等. 腹壁烫伤——肝癌微波凝固治疗中不可忽视的并发症 [J]. *中华肝胆外科杂志* 2006(12): 329.
- [19] 郭大伟, 魏云涛, 侯学忠, 等. 肝癌微波治疗中出现血红蛋白尿的影响因素 [J]. *现代肿瘤医学* 2009, 17(3): 504-507.
- [20] 傅晓辉, 黄兆明. 微波凝固联合双重血管介入治疗肝癌合并门静脉癌栓的临床观察 [J]. *江西医药* 2006, 41(2): 82-84.
- [21] 赵阳, 戴朝六. 开腹微波固化联合术后无水酒精注射消融治疗中心型小肝癌 [J]. *中国实用外科杂志* 2008(8): 683-685.
- [22] 梁贵文, 田华琴, 黄志庆, 等. 槐耳颗粒联合微波热凝固治疗原发性肝癌的疗效观察 [J]. *内蒙古中医药* 2008(22): 1-2.
- [23] 彭齐荣, 肖必, 程涛, 等. 拉米夫定联合微波消融治疗原发性肝癌 40 例 [J]. *现代肿瘤医学* 2010, 18(4): 755-757.
- [24] 李欣. 超声引导下微波消融治疗肝癌的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志* 2010, 16(7): 523-526.

收稿日期: 2011-12-08 修回日期: 2012-05-16 编辑: 孙洪芳

## 中医药治疗乳腺癌的研究进展

魏拴林<sup>1△</sup>(综述), 张志明<sup>2</sup>, 徐金森<sup>1※</sup>(审校)

(1. 厦门大学生命科学学院, 福建 厦门 361005; 2. 厦门大学附属第一医院乳腺科, 福建 厦门 361003)

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2012)17-2794-03

**摘要:** 乳腺癌是影响妇女身心健康的顽疾, 它的发生与多种因素相关。尽管手术、化疗、放疗、内分泌治疗等已广泛应用, 但仍未找到良好的治疗方法。中医药对乳腺癌的病因病机、辨证论治有自己独特的见解, 在临床治疗和基础研究方面也取得了一定的进展。中医药可以贯穿乳腺癌治疗的整个过程, 已经成为乳腺癌综合治疗的一部分。

**关键词:** 中医药; 乳腺癌; 病理机制

**Research Progress in Traditional Chinese Medicine Treatments for Breast Cancer** WEI Shuan-lin<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-ming<sup>2</sup>, XU Jin-sen<sup>1</sup>. (1. School of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China; 2. Department of Breast Surgery, Xiamen University First Affiliated Hospital, Xiamen 361003, China)

**Abstract:** Breast cancer, caused by many factors, is a chronic disease affecting women's emotion and physical health. Although surgery, chemotherapy and endocrine therapy, etc. are widely used in the treatment, no good treatment has been found so far. However, traditional Chinese medicine has its unique opinions in epidemiology, pathogenesis and treatment according to syndrome differentiation, which has also made some progress in clinical care and basic researches. Traditional Chinese medicine has been playing a very important and useful part throughout the whole process of breast cancer's comprehensive treatment.

**Key words:** Traditional Chinese medicine; Breast cancer; Pathomechanism

乳腺癌是常见的妇科肿瘤之一, 占全身肿瘤的 7%~10%, 好发于 40~60 岁绝经期前后的妇女, 发病率仅次于胃癌和肺癌占第 3 位<sup>[1]</sup>, 在一些大中城市已经成为威胁妇女健康的头号杀手<sup>[2]</sup>。中医药对乳腺癌的治疗有高效低毒的优势, 使得国内外学者对其研究呈上升趋势, 深入了解中药有效成分对乳腺癌细胞的作用机制, 有助于在中药领域内寻找有效药方和中西医结合治疗乳腺癌开辟新途径。

### 1 乳腺癌的病名溯源

在古代中医文献中, 乳腺癌被称为“乳石痈”、“石榴翻花发”、“乳粟”、“乳岩”等<sup>[3]</sup>。对该病的早期描述见于隋代巢元方的《诸病源候论·乳石痈候》, “乳石痈之状, 微强不甚大, 不赤, 微痛热, 热自歇……谓之乳石痈”。宋代陈自明的《妇人大全良方》及清代祁坤在《外科大成》中对乳岩的临床症状和病程进展作了详尽描述“乳岩即乳中结核, 不红

热, 不肿痛, 年月久之, 始生疼痛, 疼则无已。未溃时, 肿如覆碗, 形如堆粟, 紫黑坚硬, 秽气渐生。已溃时, 深入岩穴, 突如泛蓬, 痛苦连心, 时流臭血, 根肿愈坚。”男性乳腺癌虽较为罕见, 在乳腺癌中只占 1% 左右<sup>[4]</sup>, 但古代医家对此已有一定的认识, 《证治准绳》中提及“夫男子患乳岩者少矣, 其起又

甚微渺, 而三为盲医所误。”《马培之外科医案》中曰: “乳岩、乳核, 男女皆有之, 惟妇人更多。”近代对乳腺癌的认识与记载亦多与现代医学同步。

### 2 乳腺癌病因和病机

**2.1 中医理论** 中医认为情志因素是乳腺癌发病的关键, 不良心理刺激是“促癌剂”<sup>[5]</sup>。历代医家对乳腺癌的病机认识主要为气滞血瘀、痰浊凝滞、肝脾郁结、阴寒内盛、阳气虚衰、肝肾不足、冲任失调。近代的刘胜等<sup>[6]</sup>提出“六淫伏毒”和“七情郁毒”是乳腺癌发生的两大主要病因。李桃花<sup>[7]</sup>认为, 乳岩的病机主要是素体正气不足, 忧思郁怒, 饮食不当, 导致冲任失调, 气滞血瘀, 久则聚痰酿毒, 凝结于乳中而成癌。

**2.2 西医理论** 一般情况下, 乳腺癌发展机制模式为“正常→增生→非典型增生→原位癌→浸润性癌”<sup>[8]</sup>。但具体乳腺癌发病原因目前尚不完全清楚,

普遍认为与内分泌、生育因素、饮食、电离辐射及遗传等因素相关<sup>[9]</sup>。

### 3 中药的治疗方法

乳腺癌的中医治疗原则主要包括扶正和祛邪两个方面,具体表现为疏肝解郁、调补冲任、清热解毒、益气养血,及疏肝清热、解郁健脾、滋补肝肾、活血养血等多种具体治疗方法<sup>[10]</sup>。吴学瑾<sup>[11]</sup>曾统计过50例中药处方,出现频数最高的是白术、薏苡仁、茯苓、北沙参、柴胡、浙贝、穿山甲、郁金、羊乳、香茶菜等,频数为30~46次,平均用量为8~30g,以利水消肿药、补虚药、清热药、活血药为主。现代药理研究表明,利水消肿药有增强细胞免疫和抗肿瘤作用;补虚药调补气、血、阴、阳,对影响机体的每个系统都有一定的药理作用,大多能升高白细胞、增强细胞免疫等作用;清热药有解热、抗毒、抗炎和增强免疫等作用;适量的活血化瘀药有抗凝与促纤溶作用,使抗肿瘤药物和机体的免疫活性细胞更容易与肿瘤细胞接触,从而提高疗效。

除了上述处方外,尚有利用中药制剂<sup>[12]</sup>和中西医结合治疗法<sup>[13]</sup>来治疗乳腺癌病及其并发症,均取得了一定的疗效。

### 4 中药成分对乳腺癌细胞的作用

**4.1 抑制生长和增殖** 生长和增殖是癌细胞的重要特征,也是癌细胞扩散的重要原因,因此抑制癌细胞生长和增殖具有重要意义。实验室研究表明,中药可以作用癌细胞生长的不同阶段,使细胞所需的DNA或RNA或蛋白质合成受到严重阻碍,从而使癌细胞停止于增殖周期中的某一个环节<sup>[14]</sup>。

刘超等<sup>[15]</sup>用白花丹醌对人乳腺癌细胞MDA-MB-231的体外效应进行研究,结果显示,有较好的抑制生长作用 $IC_{50} = 0.263 \text{ g/L}$ ,对乳腺癌细胞克隆原形成的 $IC_{50} = 5.13 \times 10^{-3} \text{ g/L}$ 。Kang等<sup>[16]</sup>用DNA微阵法、定量聚合酶链反应和免疫印迹法的定量分析证实,黄连提取物通过上调人乳腺癌MCF-7细胞中干扰素 $\beta$ 与肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的基因表达,发挥其抑制乳腺癌细胞增殖作用。

**4.2 诱导凋亡** 细胞凋亡现象贯穿于生长、发育、死亡的整个生命过程。癌症的发生与细胞增殖、凋亡的失衡有着密切关系。乳腺癌细胞凋亡的主要途径有以下两种<sup>[17]</sup>。①凋亡相关因子途径:Jo等<sup>[18]</sup>通过细胞增殖实验发现,甘草以剂量、时间依赖性抑制MCF-7细胞增殖,结果揭示甘草通过调节凋亡相关因子Bcl-2/Bax家族蛋白的表达对人乳腺癌起化学预防效应。②线粒体途径:Yang等<sup>[19]</sup>研究发现,23,24-双氢葫芦素B浓度在1.8~3.6  $\mu\text{mol/L}$ 时,乳腺癌细胞Bcap37停留在G<sub>2</sub>/M期,并且是通过线粒

体途径凋亡的。

**4.3 干预癌细胞的转移** 转移是提高恶性肿瘤临床疗效和生存期的主要障碍,因此控制转移是决定癌症患者预后的关键因素。向丽萍等<sup>[20]</sup>探讨经验方菊藻丸对预防乳腺癌术后复发转移的疗效,将乳腺癌患者随机分成试验组和对照组,每组各50例,均采用手术化疗治疗,试验组同时口服菊藻丸12个月,在随访的5年内,试验组的生存率及复发转移率均低于对照组。

**4.4 干扰微管作用** 有些中药可进入肿瘤组织内,促进微管蛋白的装配,抑制其解聚,从而抑制癌细胞的有丝分裂和增殖,诱导癌细胞凋亡<sup>[21]</sup>。Bocca等<sup>[22]</sup>和Miglietta等<sup>[23]</sup>的研究,分别发现广木香内酯和银胶菊内酯通过诱导MCF-7细胞微管网络和核形态学改变,诱导组装完备的微管聚合物形成,发挥其微管刺激和微管干扰活性作用,且此诱导作用均发生在与紫杉醇结合后,并提高了紫杉醇的功效。

**4.5 多药耐药作用** 多药耐药是指肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药后对其他结构、作用靶点和作用机制迥然不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药的一种现象。槲皮素、鸦胆子油、甲基莲心碱、川芎嗪、粉防己碱、苦参茶、大黄酸、大黄素、榄香烯、迷迭香的提取物、葡萄籽多酚(原花青素)、补骨脂提取物、功劳木提取物、蝎毒等都具有不同程度的耐药作用<sup>[24]</sup>。

**4.6 雌激素样作用** 植物雌激素是一种在结构、功能上与雌激素相似的植物源性物质<sup>[25]</sup>。近年来的研究表明,一些含有植物雌激素成分的中药具有影响内源性雌激素合成、抗增殖、诱导细胞凋亡等生物学效应。多数植物雌激素可以与雌激素受体相接合而发挥一定的雌激素效应。当植物雌激素浓度较高时,植物雌激素因可以与内源性雌激素竞争结合雌激素受体,表现出植物雌激素拮抗作用,在细胞试验中这种双相现象取决于植物雌激素的浓度。赵丕文等<sup>[26]</sup>研究发现,红花、川牛膝、丹参、淫羊藿、补骨脂、菟丝子6种中药具有植物雌激素独有的双向效应。

### 5 小结

随着对乳腺癌的新化学疗法、内分泌疗法和生物治疗药物的广泛出现,以及大规模临床试验的开展,中医中药越来越显示出其独特的优势。中医中药可以从整体出发,调整机体阴阳、气血、脏腑功能的平衡,起到治本的作用。中药不仅具有抗癌,减轻化疗药物的不良反应和化疗辅助用药的剂量,而且提高机体对化疗药物的敏感性,更好地改善临床症状和患者的生活质量,提高机体的免疫功能,降低复发转移与提高生存率等。但是也存在不足,主要体现在以下几个方面:①中医药研究多集中于单味中药或单味

中药的有效成分,应重视复方多药配伍对系统整体的调节作用。②对于其治疗,大多是依据个人经验,没有统一的诊断症型量化和疗效判断的标准,有待进行大样本研究。③缺乏病症结合的乳腺癌体内外试验研究模型。④需要增加从信号通路途径探讨中药及其成分的作用机制。如果能解决上述问题,中医中药治疗乳腺癌将有可能取得突破性进展。

参考文献

[1] 吴艾平,章永红. 乳腺癌的中医药研究概况[J]. 临床医学, 2010, 23(2): 542-544.  
 [2] 唐汉钧. 乳腺癌的中医临床与实验研究[J]. 中医中药学刊, 2003, 21(2): 168.  
 [3] 周宜强. 实用中医肿瘤学[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2006: 375-376.  
 [4] 杨秋莉,王学芬,张向农. 古代中医对乳腺癌的认识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(5): 437-439.  
 [5] 陈丽,叶丽红. 乳腺癌手术前后的病证分型[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(3): 276-277.  
 [6] 刘胜,华永强,孙霓平,等. 试论乳腺癌癌毒瘴结病机的理论基础与临床应用[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(2): 4-8.  
 [7] 李桃花. 浅谈乳腺癌的中医学术源流[J]. 吉林中医, 2009, 29(12): 1099-1011.  
 [8] 周翠娥. 以中药为主预防并治愈乳腺癌[J]. 实用医技杂志, 2010, 17(5): 439-440.  
 [9] 周萍. 乳腺癌病因病机探讨[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(5): 339.  
 [10] 张勇. 乳腺癌的中医治疗[J]. 光明中医, 2009, 24(1): 178-181.  
 [11] 吴学瑾. 乳腺癌 50 例中药处方的临床研究[J]. 传统医药, 2010, 19(4): 55-57.  
 [12] 陈芳,林红. 参芪扶正注射液辅助乳癌化疗的疗效观察[J]. 海峡药学, 2007, 19(12): 75-76.

[13] 刘胜,赵婧,刘佳,等. 乳腺癌术后方对乳腺癌术后 5 年复发转移率的影响[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(10): 1000-1004.  
 [14] 池慧珍,林胜友. 中医中药在乳腺癌化疗中的研究进展[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(2): 70-72.  
 [15] 刘超,刘园,颜晓燕. 白花丹醌对人乳腺癌细胞 mda-mb-231 的体外效应[J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(1): 1044-1047.  
 [16] Kang JX, Liu J, Wang J, et al. The extract of huang lian a medicinal herb induces cell growth arrest and apoptosis by upregulation of infection-beta and TNF alpha in human breast cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2005, 26(11): 1934.  
 [17] 张士勇. 中药活性成分对乳腺癌细胞干预的研究进展[J]. 安徽医药, 2009, 13(12): 1456-1458.  
 [18] Jo EH, Hong HD, Ahn NC, et al. Modulations of the Bel-2/Bax family were involved in the chemopreventive effects of licorice root (Glycyrrhiza uralensis Fisch) in MCF-7 human breast cancer cell [J]. J Agric Food Chem, 2004, 52(6): 1715.  
 [19] Yang L, Wu SH, Zhang QH, et al. 23, 24-Dihydrocucurbitacin B induces G2/M cell-cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis in human breast cancer cells (Bcap37) [J]. Cancer Lett, 2007, 256(2): 267-278.  
 [20] 向丽萍,欧阳恒. 菊藻丸抗乳腺癌术后复发转移的临床观察[J]. 中药临床药理学与治疗, 2002, 7(1): 63-64.  
 [21] 周钱梅,苏式兵. 中药干预乳腺癌实验研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(18): 1947-1950.  
 [22] Bocca C, Gabriel L, Bozzo F, et al. A sesquiterpene lactone, eostunolide, interacts with microtubule protein and inhibits the growth of MCF-7 cells [J]. Chem Biol Interact, 2004, 147(1): 79.  
 [23] Miglietta A, Bozzo F, Gabriel L, et al. Microtubule-interfering activity of parthenofide [J]. Chem Biol Interact, 2004, 149(2/3): 165-173.  
 [24] 周瑞芳,刘鹏熙. 中药逆转乳腺癌多药耐药研究进展[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(22): 1797-1800.  
 [25] 陆奕宇,苏式兵. 中药植物雌激素与乳腺癌的研究[J]. 中成药, 2010, 32(6): 1010-1014.  
 [26] 赵丕文,王大伟,牛建昭,等. 红花等 10 种中药的植物雌激素活性研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 436-439.  
 收稿日期: 2011-12-03 修回日期: 2012-03-08 编辑: 楼立理

## 抗肿瘤药物信号转导通路的研究进展

李俊<sup>1△</sup>(综述),王剑松<sup>2\*</sup>(审校)

(1. 昆明医学院第一附属医院肾内科,昆明 650032; 2. 昆明医学院第二附属医院泌尿科,昆明 650101)

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2012)17-2796-04

**摘要:** 细胞信号转导通路在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用。近年来,人们逐渐认识到肿瘤发生的本质是细胞信号转导通路异常所致。一系列针对肿瘤细胞内信号转导通路中关键分子的靶向性抗肿瘤药物的研发成为现阶段抗肿瘤药物研发的焦点,这可能在癌症治疗领域取得突破性和革命性进展。现着重介绍几类在细胞信号转导通路方面研究较成熟的抗肿瘤药物。

**关键词:** 抗肿瘤药物; 信号转导; 通路

**Research Progress of the Signal Transduction Pathways of Antitumor Drugs** LI Jun<sup>1</sup>, WANG Jian-song<sup>2</sup>. (1. Department of Renal Medicine, Kunming Medical University First Affiliated Hospital, Kunming 650032, China; 2. Department of Urology, Kunming Medical University Second Affiliated Hospital, Kunming 650101, China)

**Abstract:** Cell signal transduction pathway plays a vital role in tumor development. In recent years, people gradually realize that the nature of tumor is caused by the abnormal cell signal transduction pathway. So, a series of studies on antitumor drugs targeted at the key elements are becoming the focus, which may be the breakthrough and revolutionary progress in the field of cancer treatment. Here is to introduce several kinds of antitumor drugs, the pathways of which are relatively well studied.

**Key words:** Antitumor drugs; Signal transduction; Pathways

出。随着研究的深入,抗肿瘤药物研发的焦点也正从传统细胞毒药物转移到针对肿瘤细胞内信号转导通路中关键分子的靶向性新一代抗肿瘤药物,这不但增加了对肿瘤的高选择性,还降低了对正常组织的毒性。

### 1 蛋白激酶抑制剂

蛋白激酶是一类磷酸基转移酶,在细胞信号转导、细胞周期调控中,通过一系列磷酸化和去磷酸化过程,级联放大上游信号,引起下游细胞发生反应,在细胞的基因表达、生长、分化、凋亡等方面起重要的调节

近年来,随着人类肿瘤患病率的持续上升,抗肿瘤药物的相关研究也相继展开并取得了一些突破性进展,尤其在细胞信号转导领域方面的研究更为突